

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA

DISGENESIA GONADAL PURA XY, FORMA INCOMPLETA

APRESENTAÇÃO DE UM CASO

AUTORES

JACKSON HARDT

OSNILDO RAMOS REIS

PEDRO JUAREZ SLONGO

Í N D I C E

01. RESUMO	pg. 2
02. INTRODUÇÃO	pg. 3
03. DESCRIÇÃO DO CASO	pg. 4 a 11
04. DISCUSSÃO	pg. 12 a 16
05. SUMARY	pg. 17
06. REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA	pg. 18 a 20

R E S U M O

Os autores apresentam um caso de disgenesia gonadal 46,XY forma incompleta, em uma paciente sem genitália am^ubigua. Na laparotomia foi observado útero hipoplásico, trom^upas bilaterais e tecido gonadal em fita bilateralmente. O es^utudo anátomo patológico revelou tecido testicular disgenético.

I N T R O D U Ç Ã O

O termo Disgenesia gonadal Pura tem sido aplicado para pacientes com fenótipo feminino e carótipo 46,XY e 46,XX e que apresentam infantilismo sexual. O quadro clínico clássico consta de genitália externa feminina, genitália interna com útero e trompas normais, e gônadas em fita. Ao nascimento os pacientes são registrados como portadores de sexo feminino, mas a puberdade não ocorre na época esperada, o que leva estes pacientes a serem investigados devido a amenorréia primária e ausência de caracteres sexuais secundários (6).

A disgenesia gonadal XY foi primeiramente descrita em 1955 por Swyer, cuja síndrome recebeu seu nome. Atualmente são conhecidas duas formas de disgenesia gonadal XY: a forma completa e a incompleta.

A disgenesia gonadal XY em sua forma completa tem o fenótipo clássico já descrito. Esta forma é encontrada com antígeno HY positivo e negativo, refletindo a heterogeneidade genética da síndrome (01, 23). Considera-se que as pacientes com antígeno HY Positivo estão sujeitas a degeneração maligna das gônadas, especialmente com desenvolvimento de gonadoblastoma ou disgerminoma.

A disgenesia gonadal XY na sua forma incompleta, sempre apresenta antígeno HY positivo. A genitália externa apresenta virilização em grau variável, e a interna pode apresentar graus variáveis de desenvolvimento dos ductos de Wolf e Müller (6). As gonadas são disgenéticas podem apresentar alguma diferenciação testicular.

DESCRIÇÃO DO CASO

Z.F., 16 anos, sexo feminino, branca, estudante, natural de Palmitos, foi encaminhada ao Hospital Universitário de Florianópolis com história de amenorréia primária e deficiência no desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários.

Negava outros antecedentes além de sarampo e caxumba na infância. Referia desenvolvimento neuropsicomotor normal. Negava patologia ou uso de drogas por parte de sua mãe na gravidez. Tivera pubarca aos treze anos, porém até aquele mento não havia ocorrido menarca ou telarca.

Tinha seis irmãos (heredrograma na fig. I). Os dois irmãos mais velhos tiveram puberdade normal e o mais jovem era ainda impúbere. Das três irmãs, a de 14 anos teve puberdade normal, a de 15 anos já contava com telarca, e a de 9 anos era impúbere. Seus pais tiveram desenvolvimento sexual normal, e não conheciam casos de amenorréia na família.

O exame físico da internação revelou uma paciente normolínea, anictérica, acianótica, mucosas normocoradas, hidratada, sem adenomegalias, atitude atípica e fáceis incaracterística. Estatura de 1,63 m, envergadura de 1,78m, pube-pé 0,87 m, e pesava 48 Kg. O tecido celular subcutâneo apresentava padrão masculino. Sinais vitais: TA 110/70 mm Hg, T 36,90º C, FC 70 bpm, FR mrpm.

Não havia normalidades no exame da cabeça, pescoço e abdomen. Os membros eram longos, as mãos e os pés grandes. No exame do aparelho cardiorespiratório não se encontrou alterações. Não havia parênquima mamário palpável, e as mamas foram classificadas no grau I de Tanner. Os pelos pubianos apresentavam padrão feminino normal. A vulva era normal, sem aumento do

clitoris. A vagina tinha profundidade normal e o colo uterino não foi examinado. O toque retal revelou estrutura de aproximadamente 2,5 cm de diâmetro, móvel, lisa e dura, na localização onde deveria encontrar-se o útero. Não se palpou anexos.

Os exames laboratoriais de rotina foram normais. A pesquisa de cromatina sexual foi negativa. O estudo citogenético foi realizado em cultura de linfócitos periféricos, e as metáfases examinadas com bandas G e C. Foram examinadas cinquenta metáfases que apresentaram cariótipo 46,XY - (fig. 3). A dosagem de testosterona e hidrotosterona foi normal.

O tórax era normal ao Raio X. A pneumopelvigrafia mostrou imagens compatíveis com a presença de trompas bilateralmente, gônadas em fita e útero hipoplásico (fig.4).

Tendo em vista o quadro clínico a paciente foi submetida à laparotomia com objetivo de explorar a genitália interna e realizar gonadectomia. Constatou-se a presença de útero hipoplásico, trompas normais e gônadas em fita, bilateralmente. Realizou-se gonadectomia bilateral. O laudo anatomicopatológico mostrou duas gônadas tendo tecido fibroadiposo com grupos de células de Leydig, ductos revestidos por epitélio cilíndrico alto (epidídimo), e estruturas tubulares compatíveis com canal diferente (Fig. 5,6).

A paciente foi orientada sobre sua impossibilidade de vir a gerar filhos. Foi introduzido estrogênio terapia, com a finalidade de desenvolver e manter os caracteres sexuais secundários compatíveis com o sexo feminino.

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO

MARÇO/83-Z.F., FEM., BR., 16anos., Reg.nº 13843

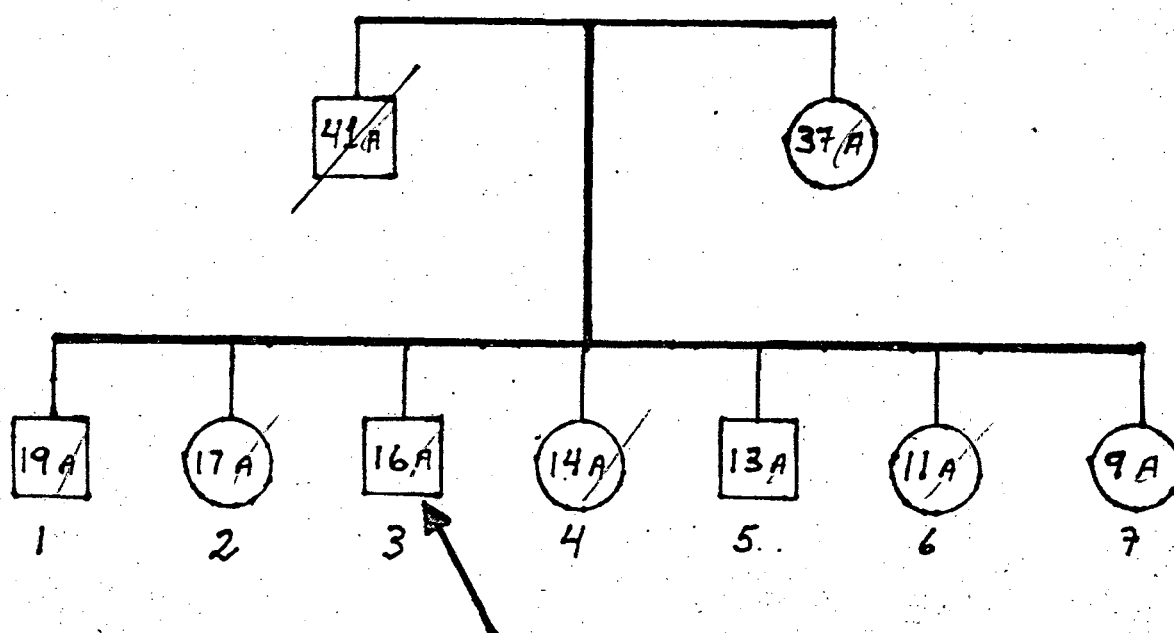


FIG. 1 - HEREDOGRAMA

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO

MARÇO/83 - Z.F., FEM., BR., 16 anos., Reg.nº 13843

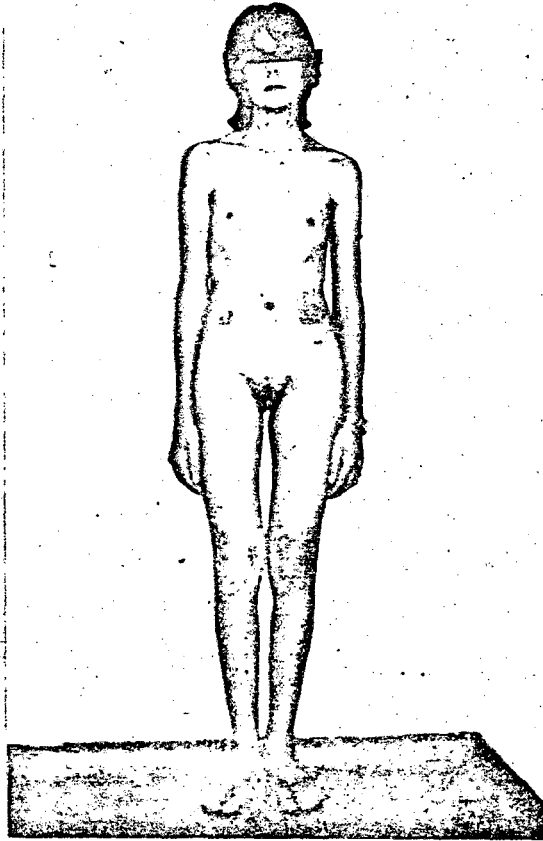


FIG. 2 - FOTOGRAFIA DA PACIENTE

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO

MARÇO/83- Z.F., FEM., BR., 16 anos., REG.nº 13843

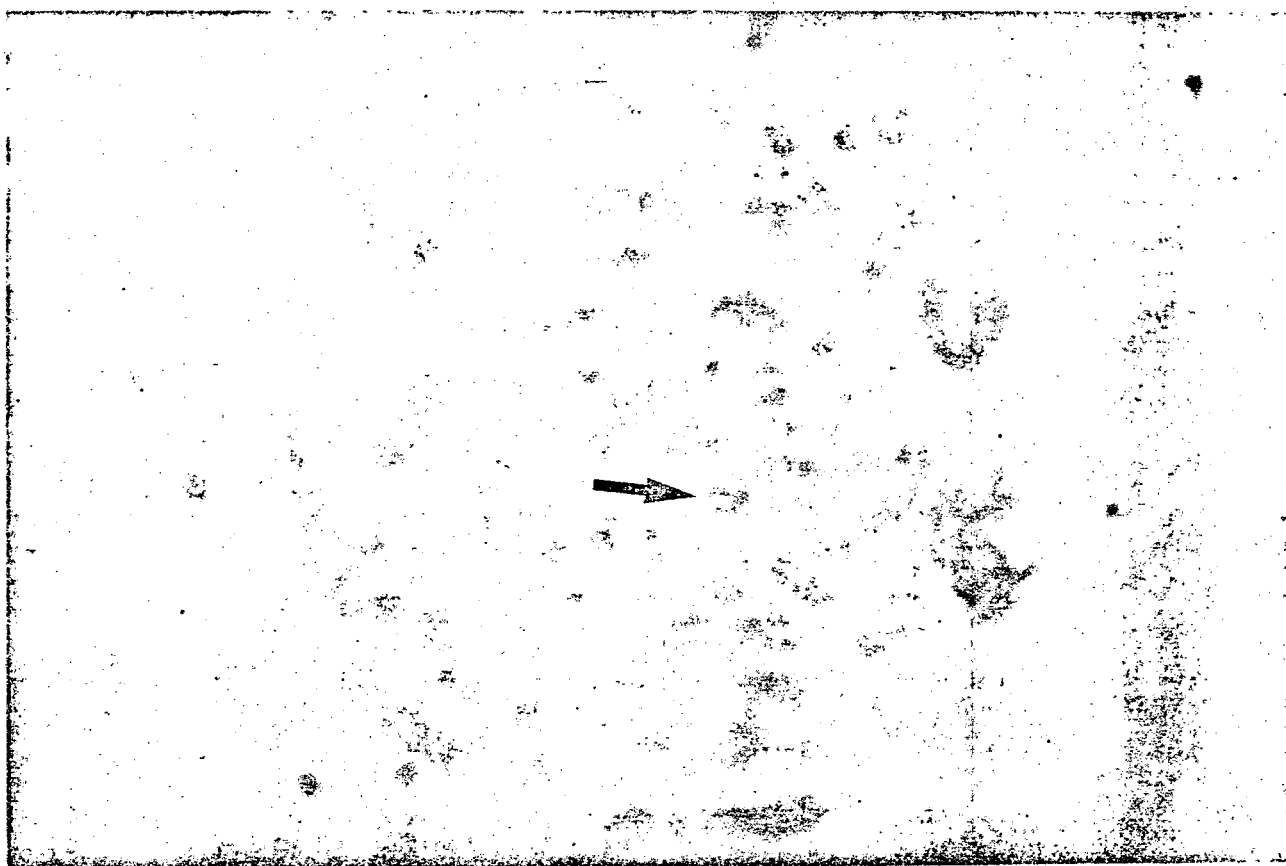
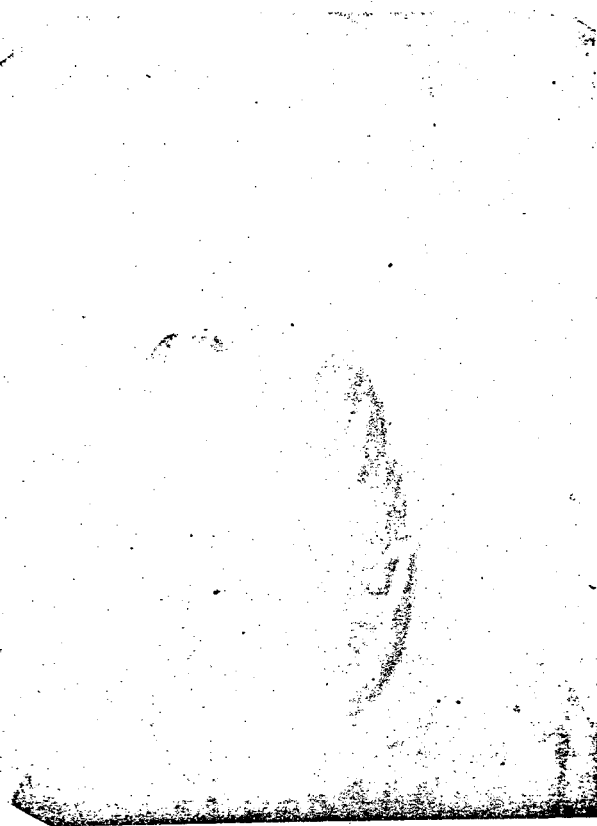


FIG. 3 - METAFASE EM BANDA "C"

SETA INDICANDO CROMOSSOMO Y

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO

MARÇO/83 - Z.F., FEM., BR., 16 anos. REG.nº 13843



FIRG. 4 - PNEUMOPELVIGRAFIA, MOSTRANDO IMAGENS
COMPATÍVEIS COM GÔNADAS EM FITA E
ÚTERO HIPOPLÁSICO.



FIG. 5 - FOTOGRAFIA REALIZADA DURANTE A LAPAROTOMIA MOSTRANDO GÔNADAS EM FITA E ÚTERO HIPOPLÁSICO.

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO

MARÇO/83 - Z.F., FEM., BR., 16 anos., REG.nº 13843



FIG. 6 - FOTOGRAFIAS DAS GÔNADAS EM FITA

D I S C U S S Ã O

O sexo genético é determinado durante a fertilização quando o embrião normal apresenta cariótipo 46,XX ou 46,XY. O sexo gonadal é determinado em torno da sétima semana de vida embrionária.

Admite-se que na ausência do cromossoma Y as gônadas sofrem diferenciação ovariana. Os ductos mesonéfricos de Wolf regridem, enquanto que os ductos paramesonéfricos de Müller se desenvolvem para formar a genitália interna feminina (9).

Normalmente o cromossoma Y leva à diferenciação testicular da gônada primitiva. A diferenciação testicular parece ocorrer somente na presença do antígeno H-Y. Uma vez ocorrida a diferenciação testicular, há desenvolvimento dos ductos mesonéfricos de Wolf por ação androgênica, formando a genitália masculina interna (5,9,17). O desenvolvimento masculino normal ocorre por ação de dois hormônios produzidos pelos testículos: o fator inibidor de Müller e a testosterona (fig. 7). O fator inibidor de Müller regride os ductos paramesonéfricos enquanto a testosterona desenvolve os ductos de Wolf. A testosterona é convertida pela enzima 5-alfa-redutase à hidrotestosterona, que age desenvolvendo falus e a bolsa crostal.

que possivelmente existem no cromossoma Y, localizando-se se gundo Koo e cols., 1977 (7) na região pericentromérica do braço curto na maioria dos indivíduos.

Outra hipótese é a proposta por Wolf (23), on de um gene regulador do cromossoma Y ativaria os genes estrutu rais do antígeno H-Y em um autossomo, enquanto no cromossoma X haveria um gene repressivo dos genes estruturais do antígeno H-Y.

Em indivíduos 46,XY, várias anomalias da dife renciação sexual são descritas em decorrência de um defeito no sistema produtor ou regulador do antígeno H-Y (23), assim co mo nos receptores das células alvo (10), demonstrando a hete rogeneidade genética destas anomalias. A disgenesia pura XY é uma condição em que estão implicadas estas alterações.

Admite-se que a disgenesia gonadal pura XY, seja uma condição geneticamente heterogênea. Isto é sugerido pela constatação de casos com antígeno H-Y positivo e casos com H-Y negativo. Nos pacientes com antígeno H-Y positivo, as de terminações dos títulos demonstraram em alguns casos níveis comparáveis com aqueles de homens normais, e em outros casos, níveis baixos ou intermediários (11, 16). Wolf também su geriu que anormalidades da estrutura do antígeno H-Y pode ser a origem da condição em alguns casos, bem como alterações nos receptores das células alvo das gônadas indiferenciadas. Admite-se atualmente que em qualquer destas hipóteses, na ausên - cia do antígeno H-Y ou de sua função poderia ocorrer a disge nesia gonadal pura XY em sua forma completa. No entanto, se tivermos alguns receptores ativados pelo antígeno H-Y, poderá haver algum grau de diferenciação testicular da gônada primi - tiva, dando origem a forma incompleta da síndrome (6). O quadro a seguir demonstra o diagnóstico diferencial das duas formas de disgenesia gonadal pura XY (Fig.8).

	COMPLETA	INCOMPLETA
Cariotipo	46,XY	
Herança	Ligada ao X ou autossômica dominante	
Genitália	Feminina	Ambígua
Derivados de Wolf	Ausentes	Rudimentos
Derivados de Müller	Normais	Variáveis Rudimentos
Gônadas	Bilateralmente em fita	Testículos disgenéticos bilaterais ou gônadas em fita + testículos disgenéticos (disgenesia gonadal mista).
	Risco aumentado de tumores gonadais (gonodblastoma), especialmente se o antígeno H-Y for positivo.	
Hábito	Infantilismo sexual na puberdade	Graus variáveis de virilização na puberdade
	O desenvolvimento mamário sugere presença de tumor gonadal.	
	A concentração plasmática de FSH e LH está aumentada, e a testosterona está baixa	
Antígeno H-Y	70% positivo ou intermediário 30% negativo	Positivo

Fig.8-Diagnóstico diferencial entre as formas completa e incompleta da disgenesia gonadal pura XY

Fonte: Willians, Rh - Textbook of endocrinology-1981

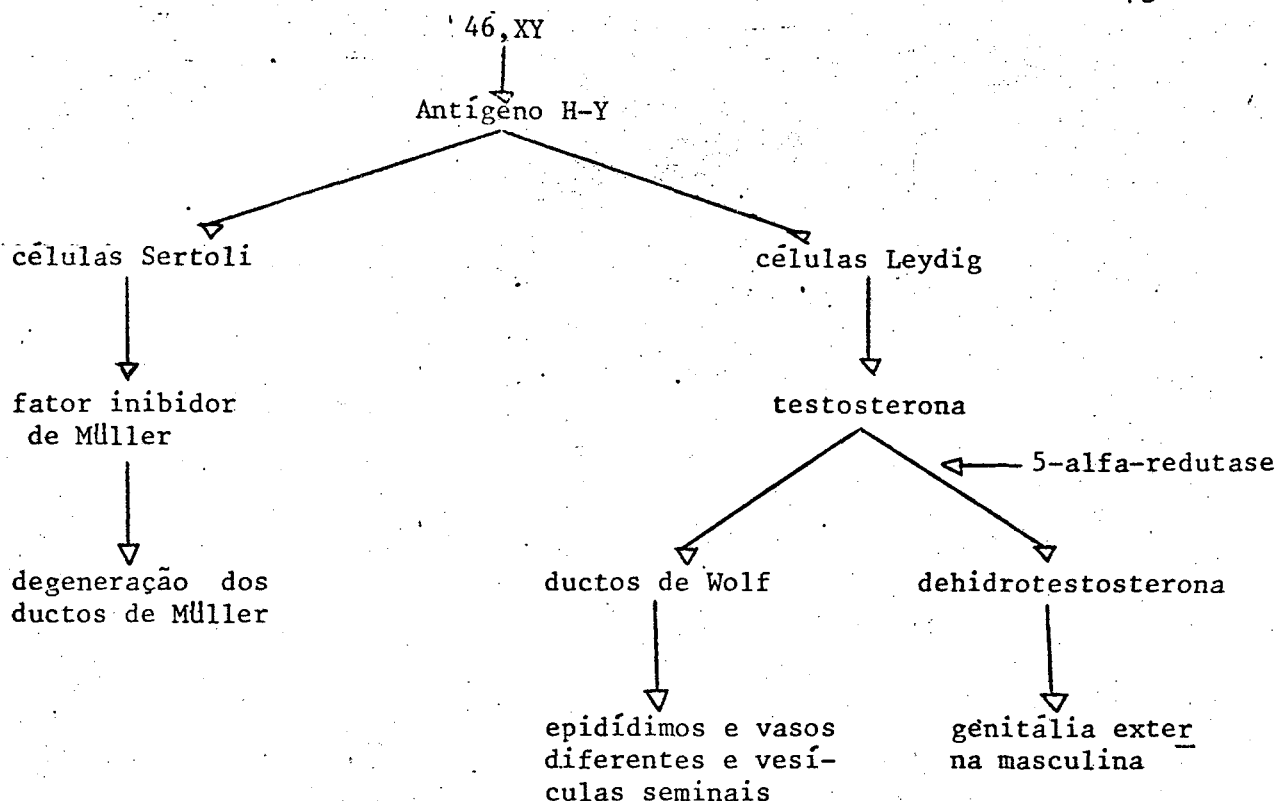


FIG. 7 - ESQUEMA DA DIFERENCIAÇÃO SEXUAL MASCULINA

A genitália externa se desenvolve a partir do seio urogenital. Na ausência de androgênios fetais não ocorre virilização da genitália externa. A presença de níveis baixos de androgênios fetais pode induzir a virilização incompleta com desenvolvimento de genitália ambígua. O antígeno H-Y é identificado com genes ligados ou controlados pelo cromossoma Y, que induzem à diferenciação testicular (4,12,19,20).

A associação do cromossoma Y como o antígeno H-Y é sugerida, não somente pela sua presença nos indivíduos 46,XY, mas também pela sua presença em dose dupla nos indivíduos 47,XYY e 48,XXYY e pela sua ausência em mulheres normais 46,XX (18).

Existem atualmente duas hipóteses a respeito da natureza e localização do antígeno H-Y. Wachtel e Ohno sugerem que o antígeno H-Y seria um produto de genes estruturais

O caso descrito neste trabalho, trata de uma paciente com fenótipo feminino, genótipo masculino, com hábito eunucóide, cuja queixa era amenorréia primária e ausência do desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários.

Os achados clínicos mostraram desenvolvimento normal dos ductos de Müller, genitália externa feminina normal e gônadas com certo grau de diferenciação testicular. O diagnóstico de disgenesia gonadal pura XY, forma incompleta, foi baseado nestes achados. A paciente foi considerada como portadora da forma incompleta, pelo fato de ter sido encontrado tecido testicular disgenético e desenvolvimento incompleto dos ductos de Wolf. Admitimos que os níveis de andrógenos produzidos pelas gônadas disgenéticas foram insuficientes na vida embrionária, para virilizar a genitália externa. Na puberdade, os níveis de testosterona produzidos iniciaram a pilificação pubiana, sem no entanto induzir hipertrofia de clitóris.

Embora o antígeno H-Y não tenha sido dosado, admitimos que este seja positivo, uma vez que ocorreu diferenciação testicular.

Admite-se que 60% dos casos que apresentam amenorréia primária sejam portadores de disgenesia gonadal ou anomalias dos ductos de Müller ou da genitália externa, sendo sempre indicado estudo citogenético no início da investigação clínica (15). As condições de diagnóstico diferencial devem ser criteriosamente levadas em conta. A história familiar pode sugerir o diagnóstico de um caso esporádico ou uma herança monogênica.

S U M M A R Y

The authors reported a case of XY gonadal dysgenesis, incomplete form, in a patient without ambiguous genitalia.

At the laparotomy the authors observed hypoplastic uterus, fallopian tubes and streak gonadal tissues bilaterally.

The pathological anatomy study revealed testicular dysgenetic tissues.

^M
SUMMARY

The authors ^{reported} related a case of XY gonadal
disgenesis, incomplete form, in a patient without ambiguous
genitalia.

At the laparotomy the authors observed
hypoplastic uterus, fallopian tubes and streak gonadal tissues
bilaterally.

The ⁶ ^{AL} pathologic anatomy study revealed testicular
disgenetic tissues.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

01. DORUS, E.; AMAROSE, A.P.; KOO, G.C.; WACHTEL, S.S. Clinical, pathologic, and genetic findings in a case of 46,XY pure gonadal dysgenesis (Swyer's syndrome). Am. J. Obstet. Gynecol. 127 : 829-831, 1977.
02. EVANS, H.J.; BUCKTON, K.E.; SPOWART, G.; CAROTHUERS, A.D. Heteromorphic X chromosomes in 46,XX male: evidence for the involvement of X-Y interchange. Hum. Genet. 49:11-43, 1979.
03. EVANS, H.J. Molecular architecture of human chromosomes. Br. Med. Bull. 29:196-202, 1973.
04. GOLBERG, E.H.; BOYSE, C.A.; BENNET, D.; SCHEID, M.; CARSWELL, E.A. Serological demonstration of H-Y (male) antigen on mouse sperm. Nature 232: 478-480, 1971.
05. GRUMBACH, M.M. & WIK, J.J.V. Disorders of sex differentiations In: WILLIAMS, R.H. Textbook of endocrinology. 4 ed. Philadelphia, Saunders, 1974. cap. 8 p. 423-501.
06. GRUMBACH, M.M. & CONTE, F.A. Disorders of sex differentiation. In: WILLIAMS, R.H. Textbook of Endocrinology. 6ª ed. Philadelphia, W.B. Saunders, 1981. Cap. 9, p. 470-1.
07. KOO, G.C.; WACHTEL, S.S.; KRUPEN-BROWN, K.; MITTL, L.R.; BREG, W.R.; GENEL, M.; ROSENTHAL, I.M.; BORGAONKAR, D.S.; MILLER, D.A.; TANTRAVAH, R.; SCHRECK, R.R.; ERLANGER, B.F.; MILLER, O.J. Mapping the locus of the H-Y gene on the human Y chromosome. Science 198: 940-942, 1977.
08. MEYER, W.J.; MIGEON, B.R.; MIGEON, C.J. Locus on human X chromosome for dihydrotestosterone receptor and androgen insensitivity. Proc. Nat. Acad. Sci. USA 72: 1469-1472, 1975.

09. MOORE, K.L. Sistema Urogenital; sistemas genital e urinário. In: Embriologia Clínica. 2 ed. Rio de Janeiro, Interamericana, 1978. Cap. 13, p.219-58, et.
10. MOREIRA FILHO, C.A.; TOLEDO, S.P.A.; BAGNOLLI, V.R.; FROTA PESSOA, O.; BISI, H.; WAJNTAL, A. H-Y antigen in Swyer syndrome and the genetics of XY gonadal dysgenesis. Hum Genet., is press.
11. OHNOS, S.; CHISTIAN, L.; WACHTEL, S.S.; KOO, G.C. Hormonellike role of H-Y antigen in Beovine freemartin gonad. Nature 261 : 597-599, 1976.
12. OHONO, S. Major regulatory genes for mamalian sexual development. Cell 7:315-321, 1976.
13. OHNO, S.; NAGAI, Y; CICCARESE, S. THE X AND Y chromosomes : Mechanism of sex determination. In: ICN-UCLA symposia on molecular and cellular biologia. Vol. VIII 1977 cap IV (22). p. 295-303.
14. RARY, J.M.; CUMMINGS, K.D.; JONES, H.W.; ROCK, J.A. Assigment of the H-Y antingen gene to the short arm of chromosome Y. J. Heredity 70:78-80, 1979.
15. RETTMAN, N.K.; GOLDMAN, H.S.; ABRAMOWICS, M.; SOBEL, E.H. Onan drolane treatment of short stature: effect on predicted mature heigth. J. Ped. 79: 1018-1023, 1971.
16. ROSENFELD, R.G.; LUZZATTI, L.; HINTZ, R.L.; MILLER, O.J.; KOO, G.C.; WACHTEL, S.S. Sexual and somentic determinantes of the human Y chromossome: Studies on a 46, XYp - phenotypic fele. Am. J. Hum. Genet. 31: 458-468, 1979.

17. SILVERS, W.K. & WACHTEL, S.S. H-Y Antigen: behavior and function. Science 195: 956-960, 1977.
18. WACHTEL, S.S.; KOO, G.C.; BREG, W.R.; ELIAS, S.; BOYSE, E.A.; MILLER, O.J. Expression of H-Y antigen in human moles with two Y chromossomes. New England 293: 1070-1072, 1975.
N ENGL J MED
19. WACHTEL, S.S.; KOO, G.C.; ZUCKERMAN, E.E.; HAMMERLING, U.; BOYSE, E.; SCHEID, M.P. Serological crossreactivity be thoeen . Acad.Sci. USA. 71:1215-1218, 1974.
20. WACHTEL, S.S.; OHNO, S.; KOO, G.C.; BOYSE, E.A. Possible role for H-Y antigen in the primary determination of sex. Nature 257: 235-236, 1975.
21. WACHTEL, S.S. & OHNO, S. The immuno genetics of sexual development. In: Progress in Medical Genetics. Philadelphia, Saunders. 1979. III Cap. 3, 109-142, 1979.
22. WOLF, U.; FRACCARO, M.; MAYEROVÁ, A.; HECHT, T.; MARASCHIO, P.; HAMEISTER, H. A gene controlling H-Y antigen on the X chromossome. Hum.Genet. 54: 149-154, 1980.
23. WOLF, U. X-Y gonadal dysgenesis and the H-Y antigen. Hum. Genet. 47: 269-277, 1976.

TCC
UFSC
CM
0046

Ex.1

N.Cham. TCC UFSC CM 0046

Autor: Hardt, Jackson

Título: Disgenesia gonadal pura XY, form



972803721

Ac. 253245

Ex.1 UFSC BSCCSM